

# Cinétique de l'effet des médicaments

- I – Classification des effets des médicaments
- II – Modèles d'effets directs avec un compartiment récepteur
- III – Modèles d'effets indirects
- IV – Phénomènes de tolérance
- V – Phénomène de transduction lente
- VI – Approches mécanistiques de la cinétique de l'effet
- VI – Description simplifiée: l'approche K-PD
- VII – Description simplifiée: effet intégré

# Pourquoi s'intéresser à la cinétique de l'effet des médicaments

- La cinétique de l'effet est une caractéristique majeure de l'action d'un médicament, en rapport avec le délai et la durée d'action.
- La cinétique d'action est l'un des critères de choix d'un médicament.
- La cinétique des effets est le plus souvent dissociée de la cinétique des concentrations plasmatiques.
- La cinétique d'action est un meilleur critère que la cinétique des concentrations pour adapter ou optimiser la posologie.

# Exemples de médicaments dont la posologie est ajustée sur un effet

- Antivitamines K / INR
- Hypoglycémifiants / Glycémie, HbA1c
- Normolipémiants / Cholesterol
- Antihypertenseurs / Pression artérielle
- Ribavirine / Hb
- Antalgiques / EVA douleur

# Objectifs pédagogiques

- Connaitre les mécanismes qui expliquent la dissociation entre la cinétique des concentrations et des effets.
- Connaitre les outils permettant de décrire la cinétique des effets et le lien entre PK et PD.
- Connaitre les paramètres décrivant les relations PK-PD et permettant de caractériser la variabilité de la réponse thérapeutique.

# Chronologie du développement des modèles pharmacologiques

Année de début d'utilisation	Type de modèle	Usages
1970	PK	Cinétique des concentrations Recommandations posologiques
1980	PK-PD	Cinétique des effets Compréhension du mode d'action
1990	Population	Caractérisation et compréhension des sources de variabilité de la réponse
2000	Pathologie	Compréhension du mode d'action dans les pathologies chroniques

# Classification des effets

## REVERSIBLES

### DIRECTS

Médicaments du SNC

Médicaments cardiovasculaires

Myorelaxants et curarisants

Inhibiteurs enzymatiques (ChE, IEC, ...)

### INDIRECTS

production / élimination de produit endogène

circulation des cellules

induction / répression expression génique

## IRREVERSIBLES

chimiothérapie: anticancéreux, antiinfectieux

inactivation d'enzyme

métabolites réactifs

effet mutagène, cancérigène, tératogène

# Remarques

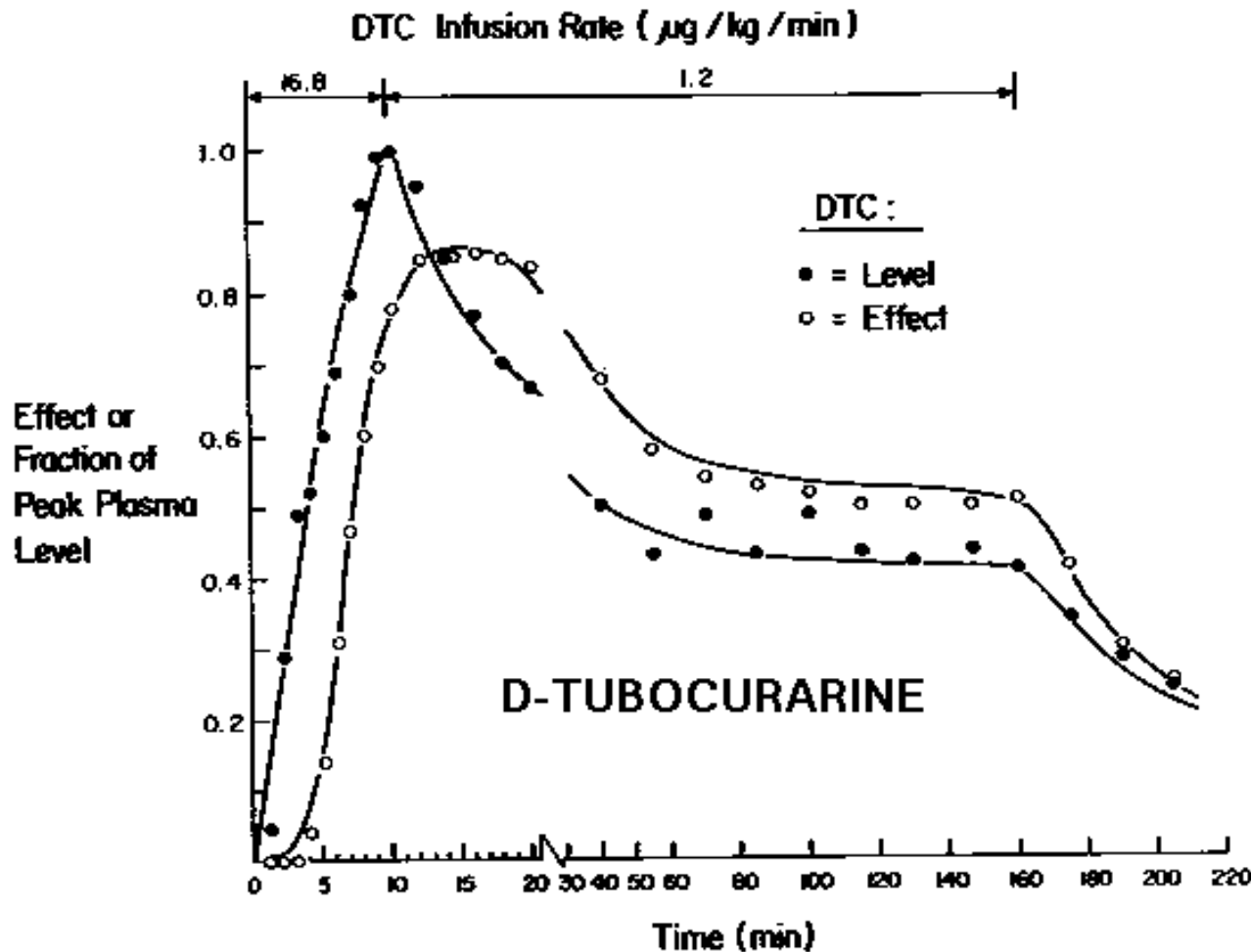
- La classification des effets est basée sur le premier stade du mécanisme d'action et sur le type de modèle permettant de décrire l'action du médicament.
- Différents effets d'un même médicament peuvent être décrits par des modèles différents.

Pourquoi des modèles ?

- simuler et prédire quantitativement la cinétique de l'effet
- planifier les études cliniques
- optimiser la posologie au niveau patient ou population

# Modèles d'effet direct

Mesure de la contraction musculaire au cours d'une perfusion de d-tubocurarine



1. Décalage entre cinétique de l'effet et cinétique des concentrations

2. Une même concentration donne un effet différent à des moments différents



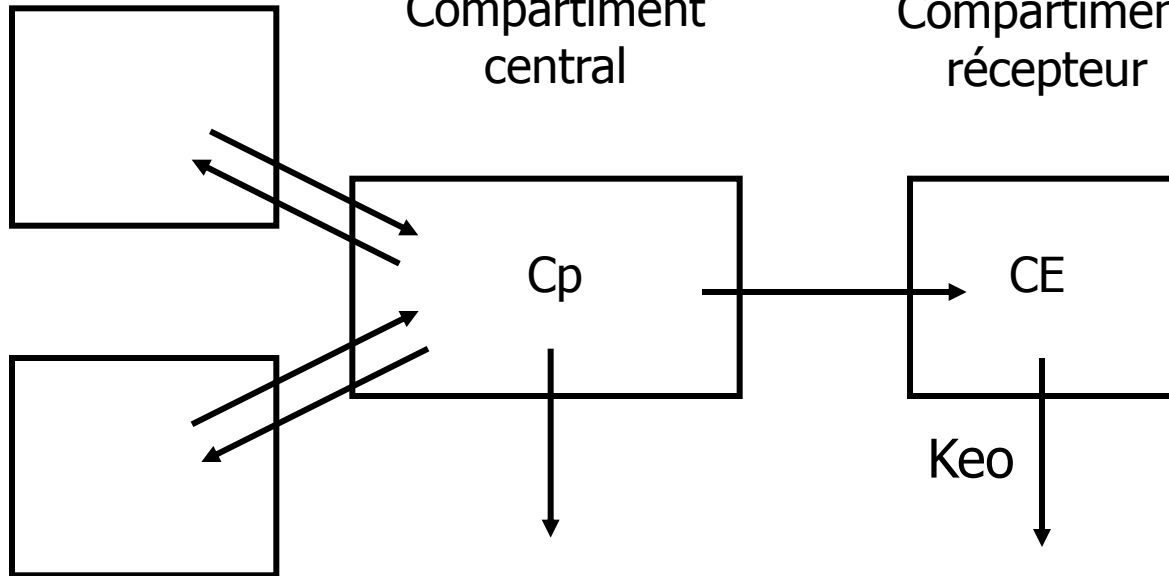
# Modèles d'effet direct

## Modèle PKPD avec un compartiment récepteur

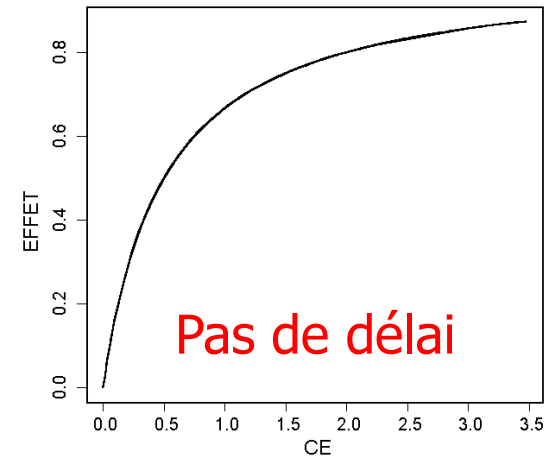
Compartiments  
périphériques

Compartiment  
central

Compartiment  
récepteur



Modèle d'effet



$C_p$  = concentration plasmatique ou sanguine *artérielle*

$CE$  = concentration effectrice

$Keo$  = constante de vitesse d'élimination du compartiment récepteur

Keo règle le décalage entre la cinétique plasmatique et la cinétique de l'effet

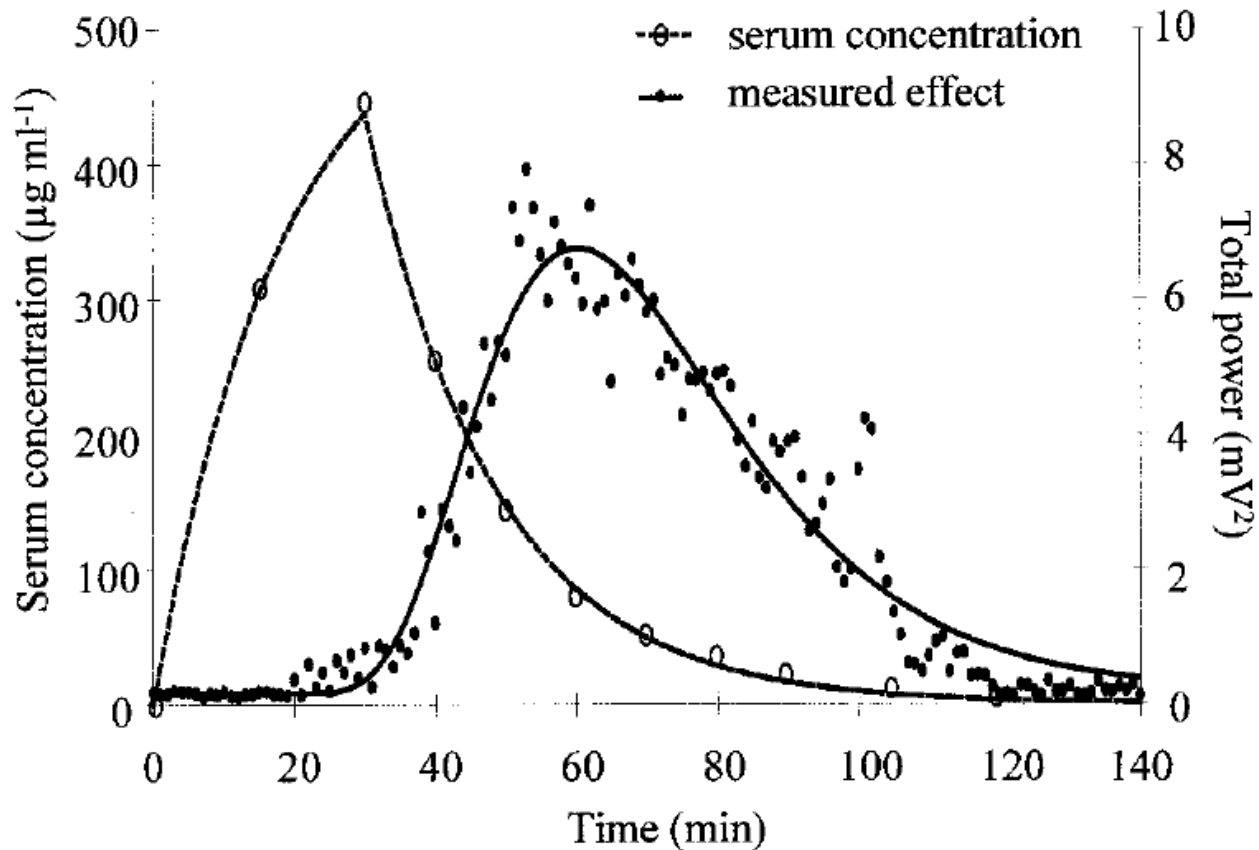
# Modèles d'effet direct

## Modèle PKPD avec un compartiment récepteur

- Le modèle PK peut être quelconque (linéaire, non-linéaire, ...)
- Le modèle PD peut être quelconque mais la transduction est supposée rapide
- Le délai entre concentration et effet est uniquement dépendant de l'accès au compartiment récepteur
- Le compartiment récepteur ou biophase est soit hypothétique, soit identifié: humeur aqueuse, LCR, urine, ...

# Modèles d'effet direct

## Effet de l'imipenem sur l'EEG (1)



Keo = 0.01

T1/2 = 69 min

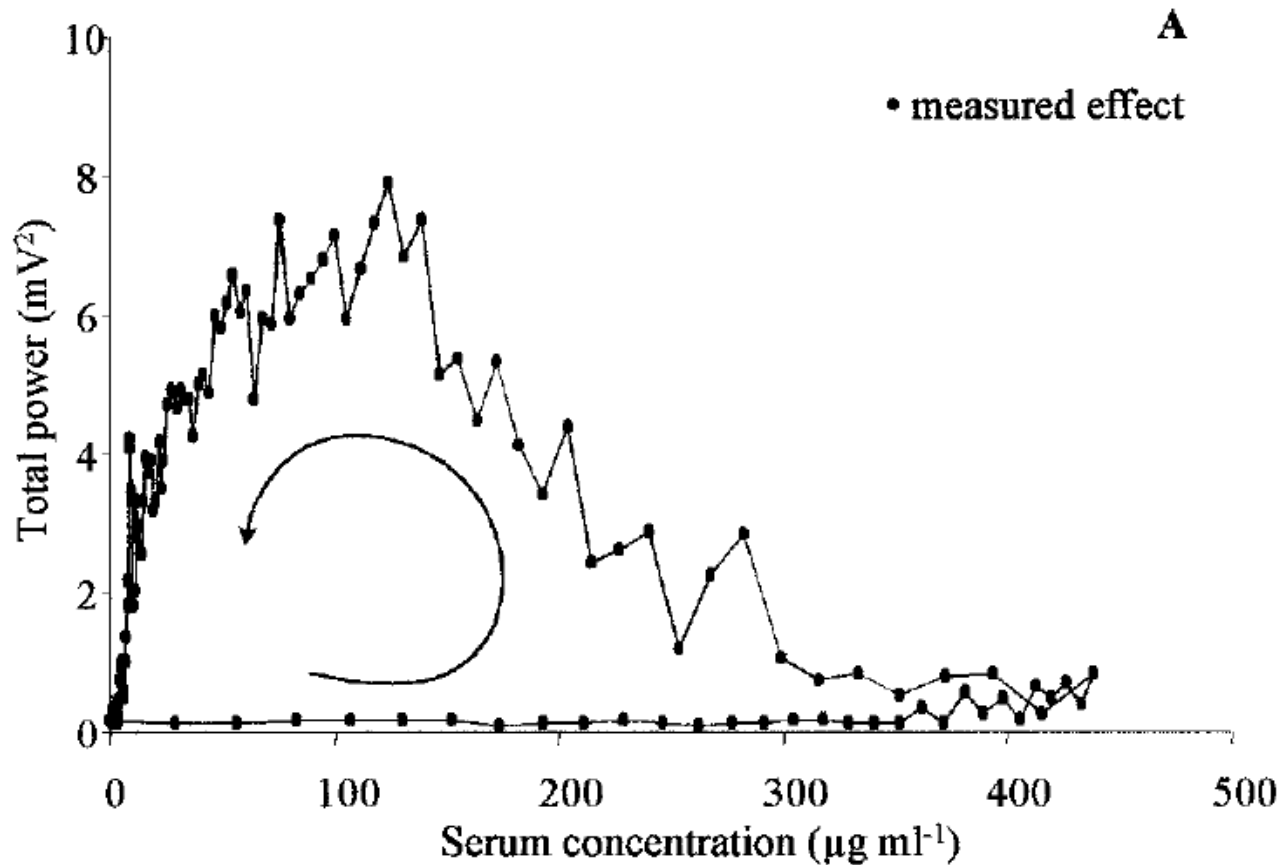
La cinétique de l'effet est décalée ...

*Dupuis A, 2001*

# Modèles d'effet direct

## Effet de l'imipenem sur l'EEG (2)

Effet en fonction de la concentration plasmatique, connecté dans l'ordre de mesure des concentrations

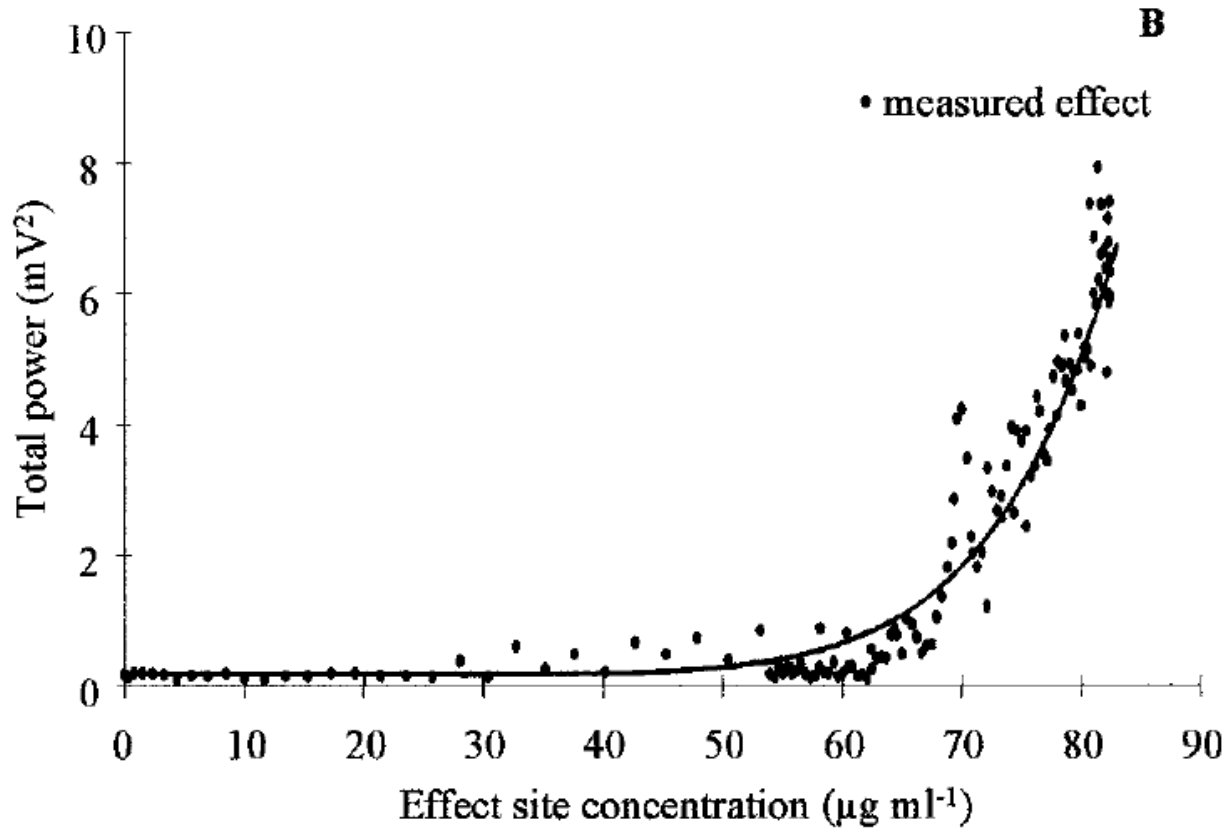


Existence d'une hystérèse ...

# Modèles d'effet direct

## Effet de l'imipenem sur l'EEG (3)

Effet en fonction de la concentration dans le compartiment récepteur



L'hystérèse a disparu ...

# Modèles d'effet direct

## Modèle PKPD avec un compartiment récepteur

Autres exemples d'effets décrits par cette approche

- Effet antiparkinsonien de la L-Dopa sur un score clinique
- Effet des benzodiazépines sur la puissance spectrale de l'EEG
- Effet des anesthésiques morphiniques sur l'EEG
- Effet des curares sur la contraction musculaire
- Effets des antiarythmiques sur les intervalles de l'ECG

# Modèles d'effet indirect

## Hypothèses de base



$$\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot R$$

- La réponse est indépendante de la quantité de précurseur:  
Kin est un flux (unité de R / temps).
- La quantité de précurseur n'est pas affectée par le médicament.
- Il existe une réponse basale stable de valeur Ro
- La biophase est constituée par le plasma.

# Modèles d'effet indirect

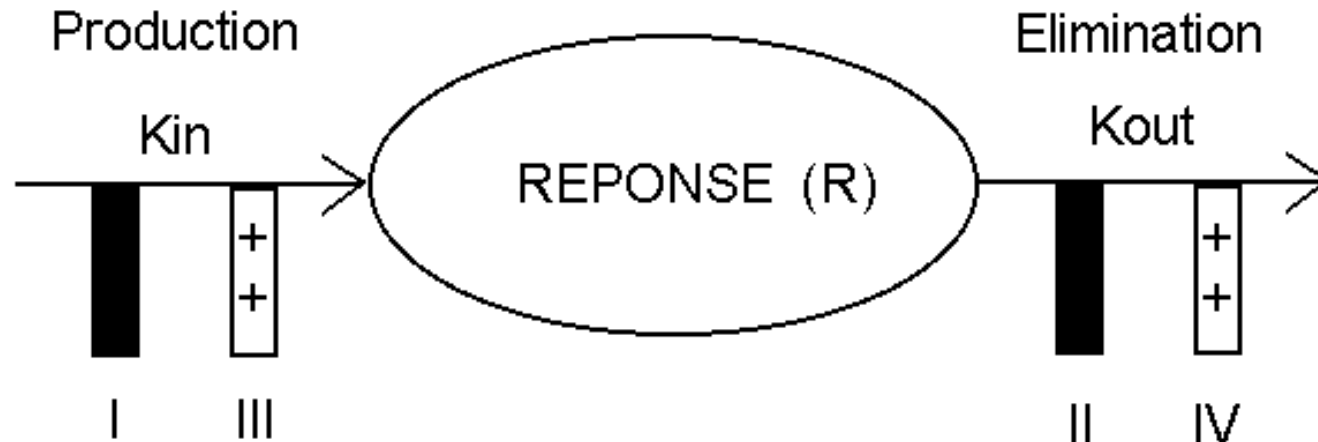
## Caractéristiques

- Le modèle PK peut être quelconque (linéaire, non-linéaire, ...)
- Le modèle PD peut être quelconque mais la transduction est supposée rapide et linéaire.
- Le délai entre concentration et effet est gouverné par la cinétique de la réponse ( $K_{out}$ ).
- La concentration de médicament est mesurée dans le plasma ou la biophase: humeur aqueuse, LCR, urine, ...



# Modèles d'effet indirect

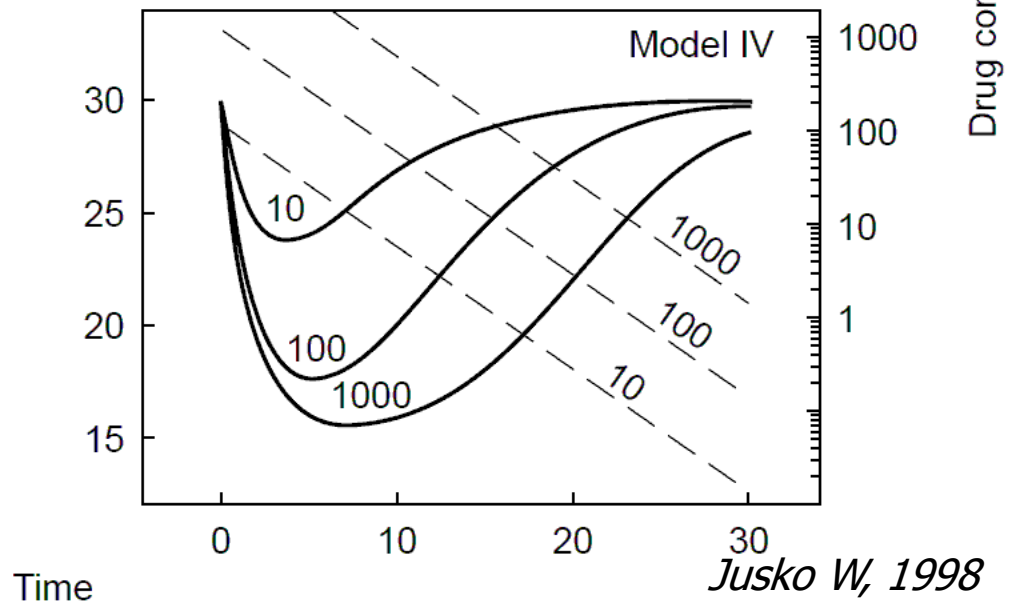
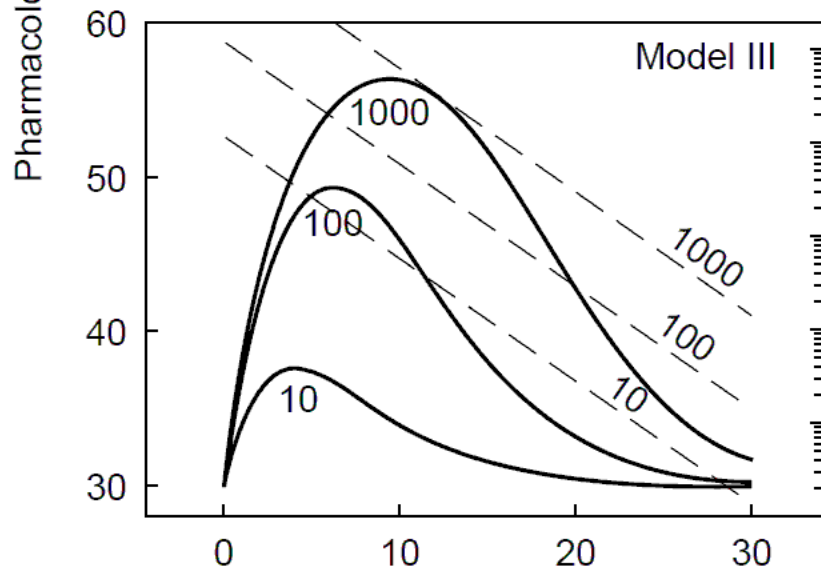
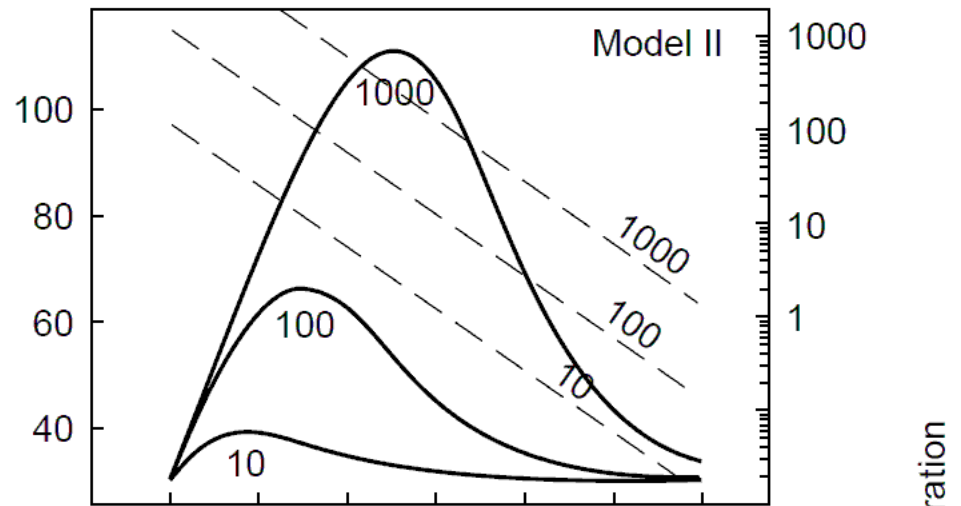
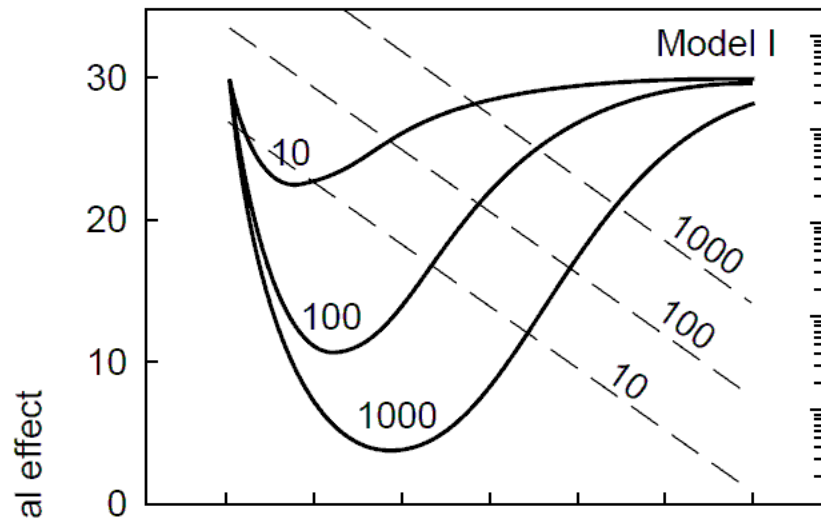
## Les 4 types de modèle



- TYPE I: inhibition de la production (IP)
- TYPE II: inhibition de l'élimination (IE)
- TYPE III: stimulation de la production (SP)
- TYPE IV: stimulation de l'élimination (SE)
- Le modèle est caractérisé par  $K_{out}$ ,  $I_{max}$  et  $IC_{50}$  ou  $S_{max}$  et  $EC_{50}$

# Modèles d'effet indirect

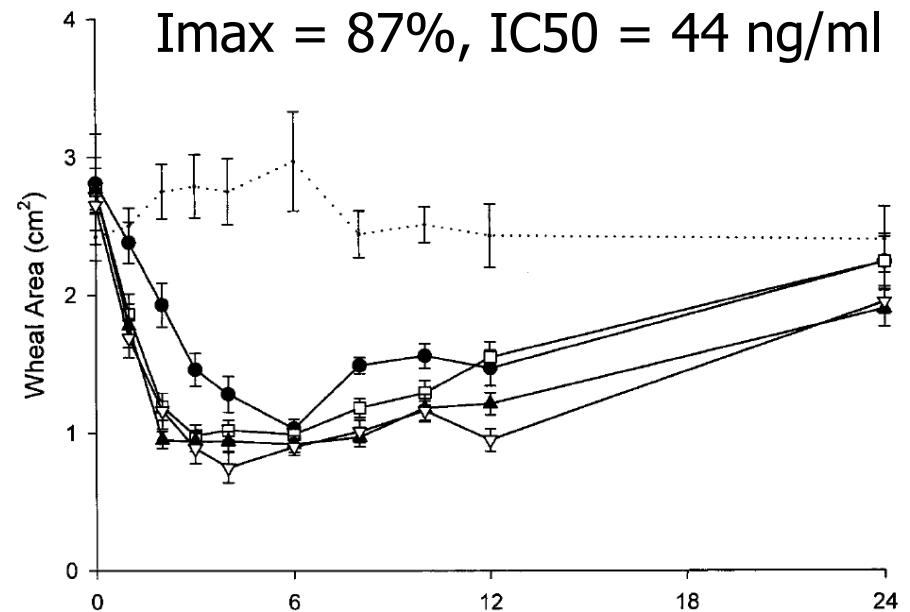
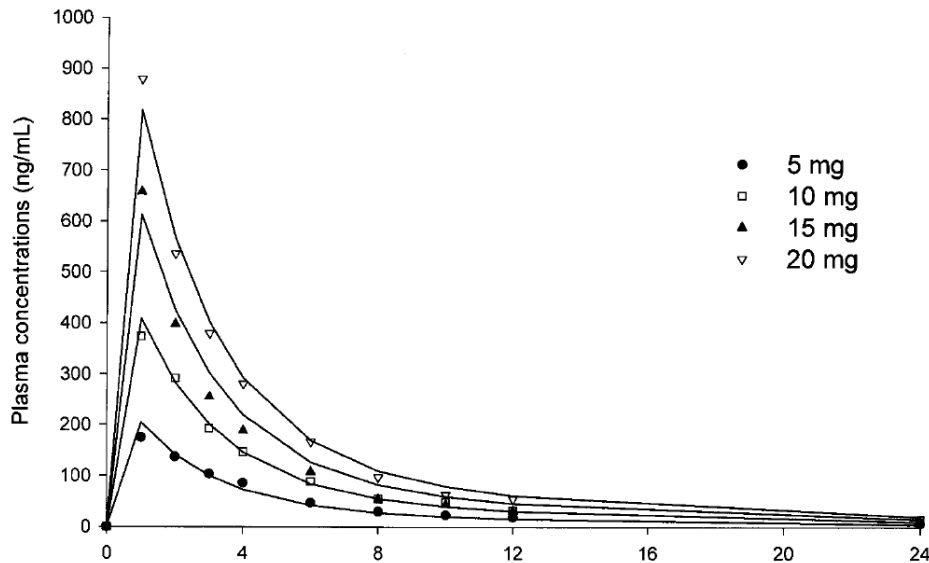
## Les 4 types de modèle



# Modèles d'effet indirect

## Exemple de type I (IP)

Cinétique de l'effet anti-H1 de la mizolastine sur la réaction papulo-érythémateuse

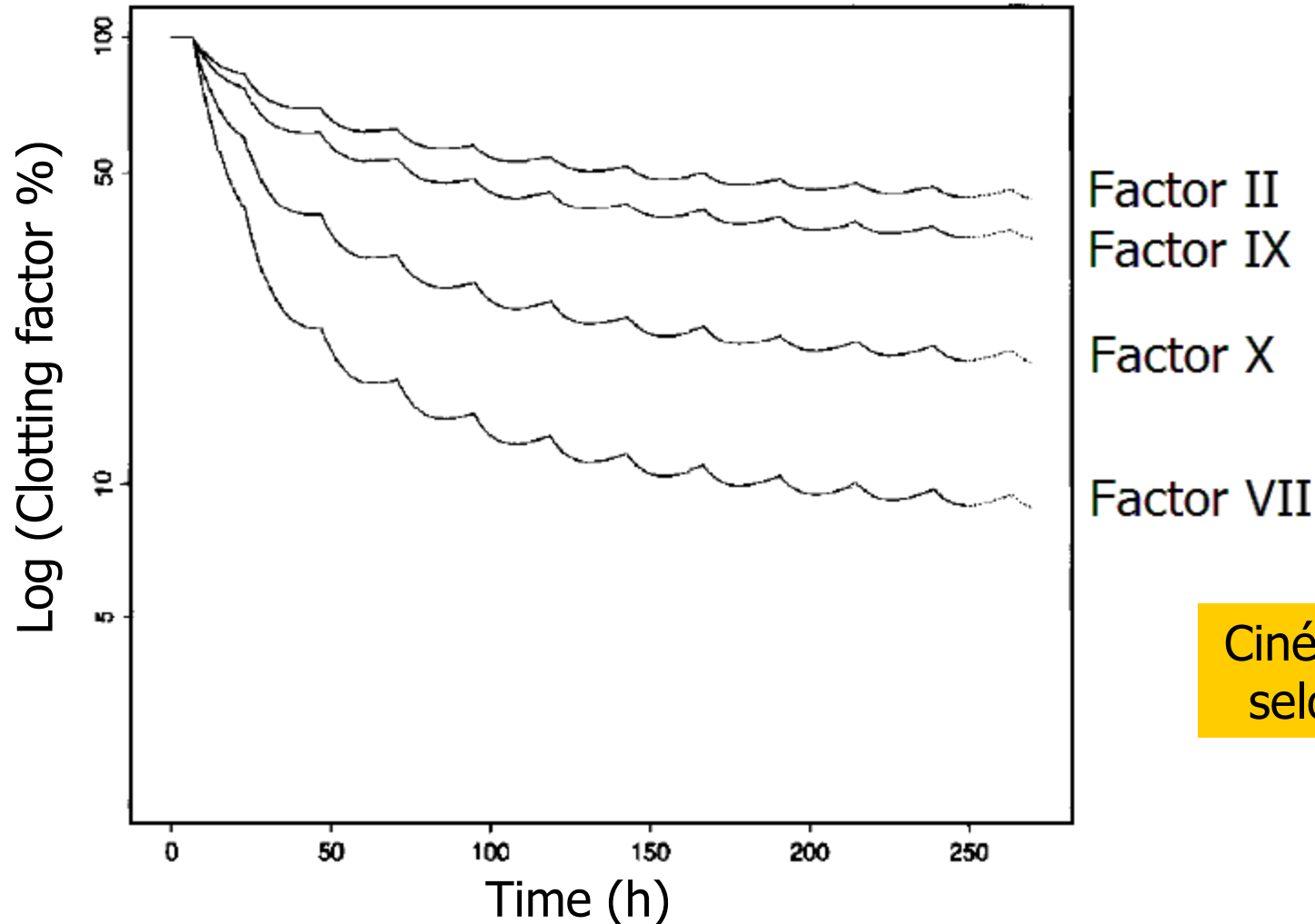


Décalage entre les cinétiques des concentrations et des effets

# Modèles d'effet indirect

## Exemple de type I (IP)

Cinétique de l'effet de la fluindione 20 mg/j sur le PPSB

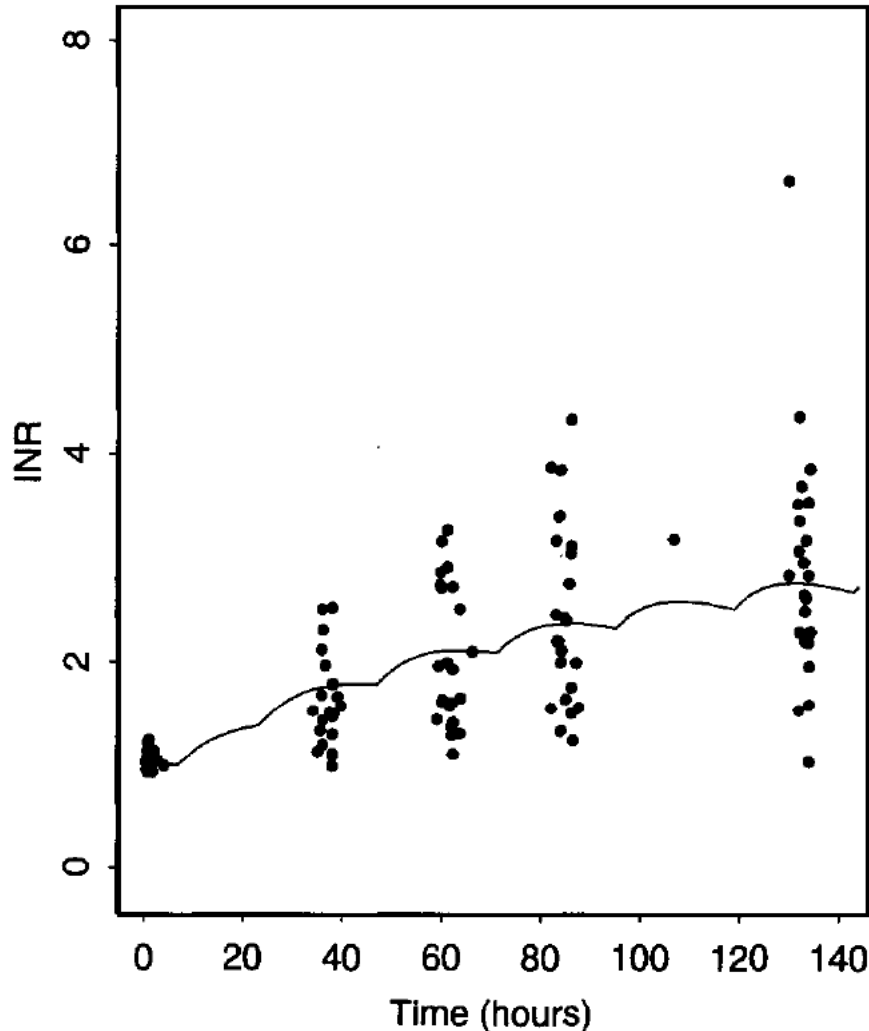


Cinétique différente selon les facteurs

# Modèles d'effet indirect

## Exemple de type I (IP)

Cinétique de l'effet de la fluindione 20 mg/j sur l'INR

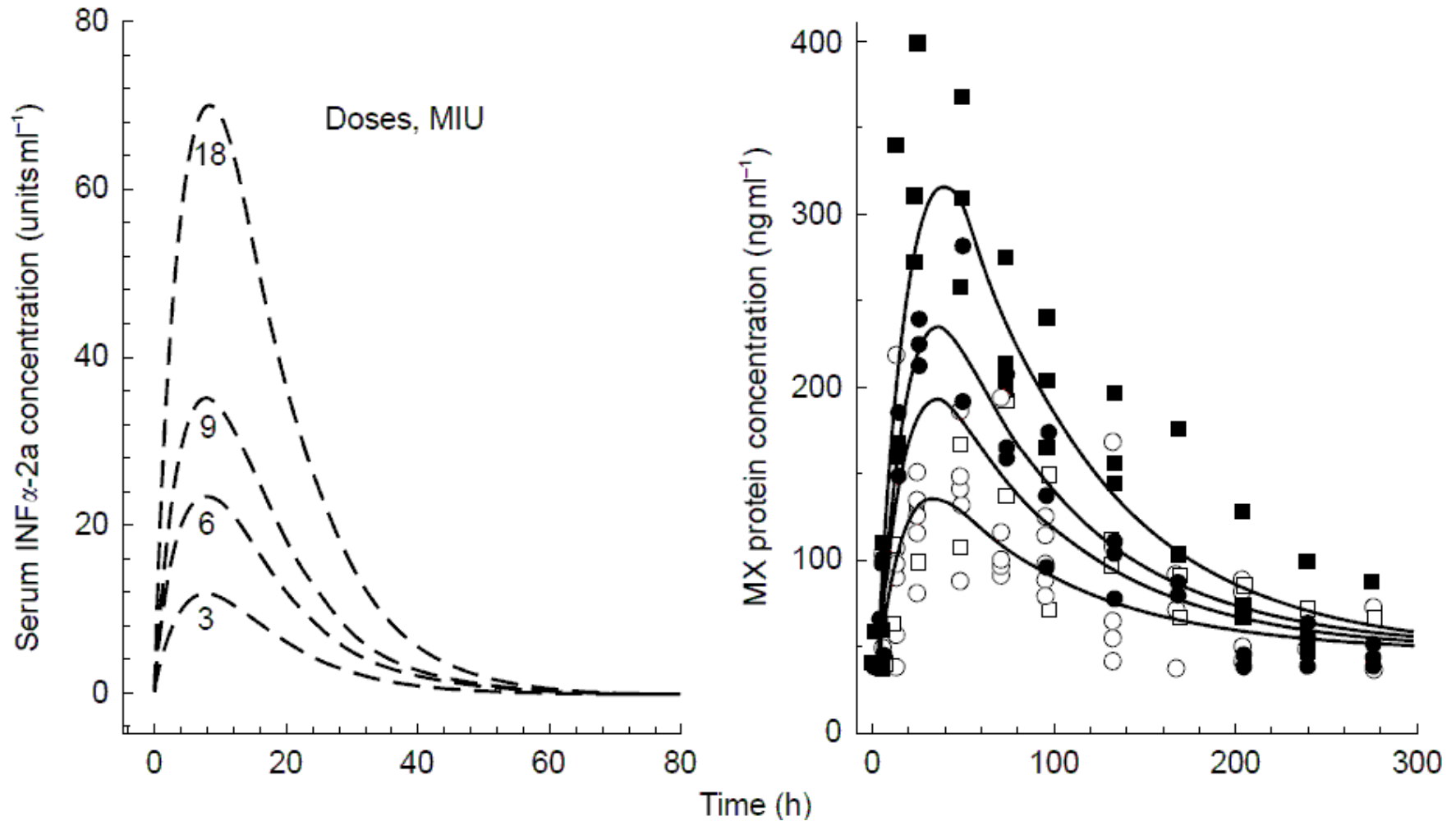


La cinétique d'INR est décrite par l'inverse d'un modèle IP

# Modèles d'effet indirect

## Exemple de type III (SP)

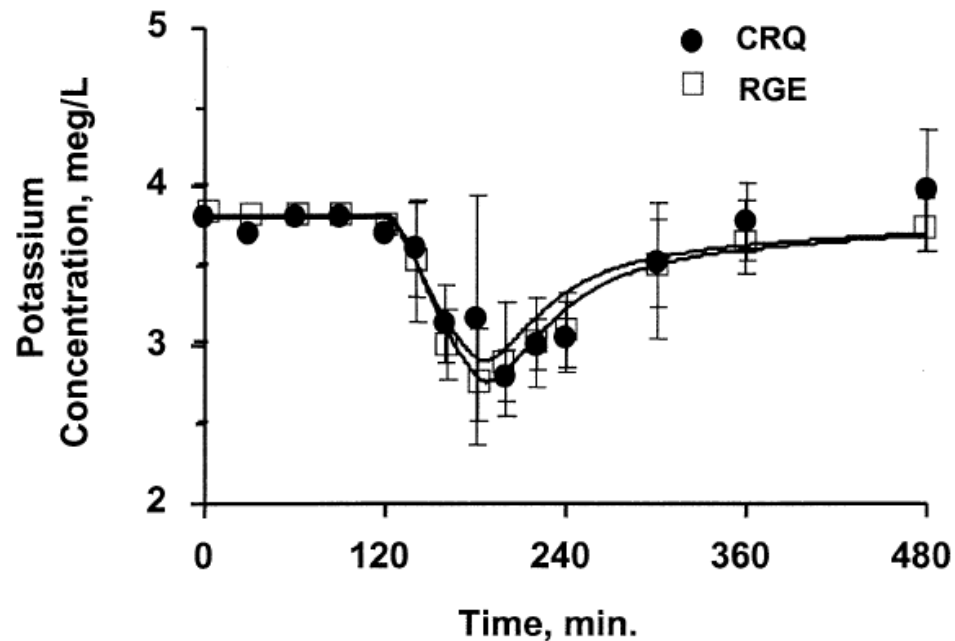
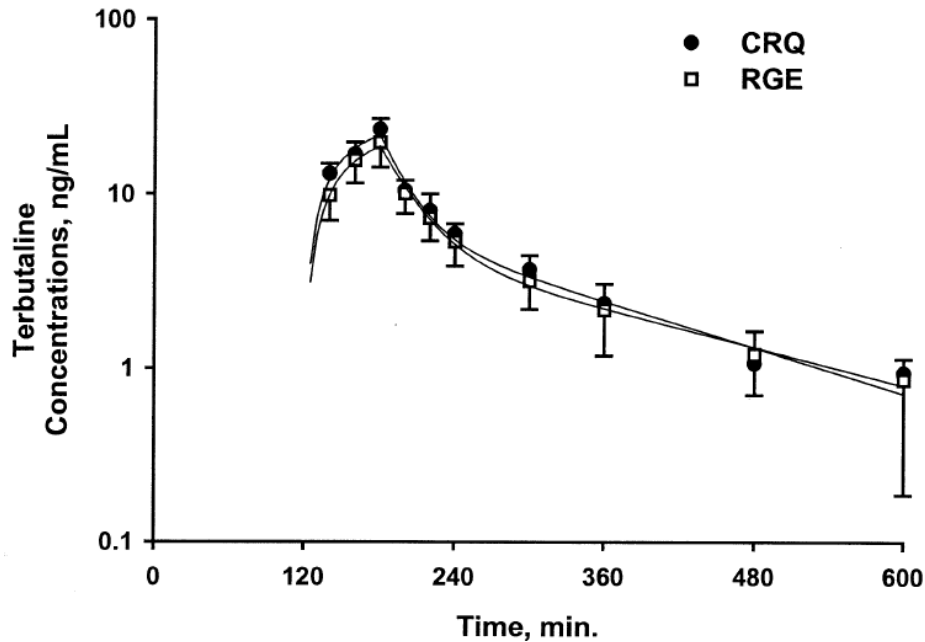
Cinétique de l'effet de l'interféron  $\alpha$  sur la protéine MX plasmatique



# Modèles d'effet indirect

## Exemple de type IV (SE)

Cinétique de l'effet hypokaliémiant de la terbutaline



- CRQ et RGE sont 2 diplotypes du récepteur  $\beta 2$  : pas de différence
- Le décalage des cinétiques est faible  $T_{1/2} (K_{out}) = 23$  min

# Modèles d'effet indirect

## Champ d'application

- Très vaste !!
- La "réponse" étudiée peut être de nature très diverse:
  - concentration d'une hormone, protéine, médiateur, ...
  - concentration de cellules (GR, GB, PNN, ...)
  - pH gastrique
  - diamètre des bronches, vaisseaux, ...
  - tension artérielle, densité osseuse, ...
- Nécessité d'inclure des processus plus complexes sur les modèles de base
- Il est préférable, mais pas indispensable, de connaître le mécanisme d'action du médicament pour appliquer ces approches



# Phénomènes de tolérance et de rebond

- **Tolérance** = atténuation de l'effet au cours du temps après que l'équilibre des concentrations ait été atteint, sans diminution des concentrations.
- **Rebond** = apparition de l'effet inverse de l'effet pharmacologique après cessation de l'administration.
- **Exemples de tolérance:**
  - effet stimulant du SNC (amphétamine, caféine).
  - effet vasodilatateur (dérivés nitrés).
  - effet diurétique du furosémide
  - effet antiHTA des bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et IEC
  - effet de l'insuline et des corticoïdes sur les récepteurs

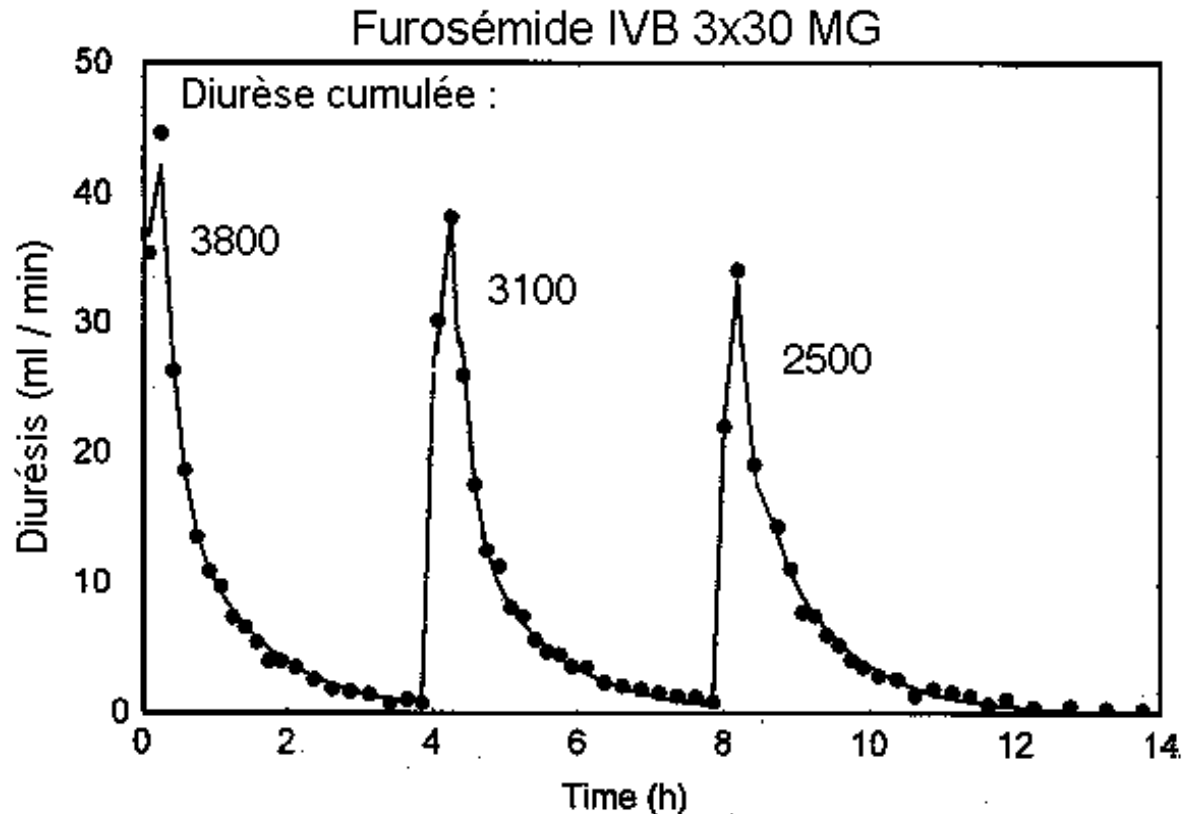
# Tolérance et rebond

## Principaux mécanismes

- contre-régulation physiologique
- variation de la densité de récepteurs
- désensibilisation des récepteurs ou de la transduction
- déplétion d'un précurseur ou d'un médiateur
- stimulation de la production d'un antagoniste

# Tolérance et rebond

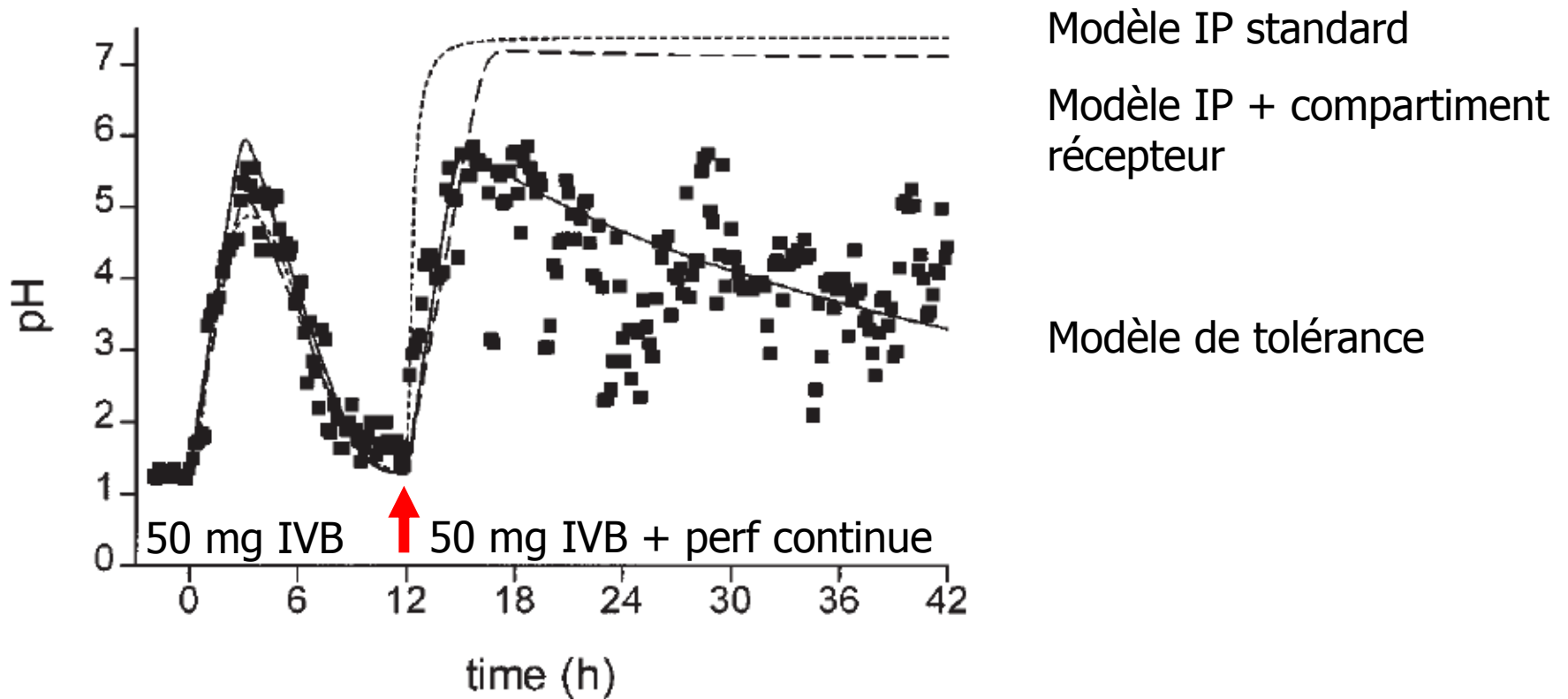
## Effet diurétique du furosémide



Mise en jeu d'une contre-régulation : augmentation de la rénine plasmatique, baisse du peptide natriurétique

# Tolérance et rebond

## Effet antiacide de la ranitidine



Contre-régulation : augmentation de la gastrine  
Up-regulation des récepteurs H2

# Phénomènes de transduction lente

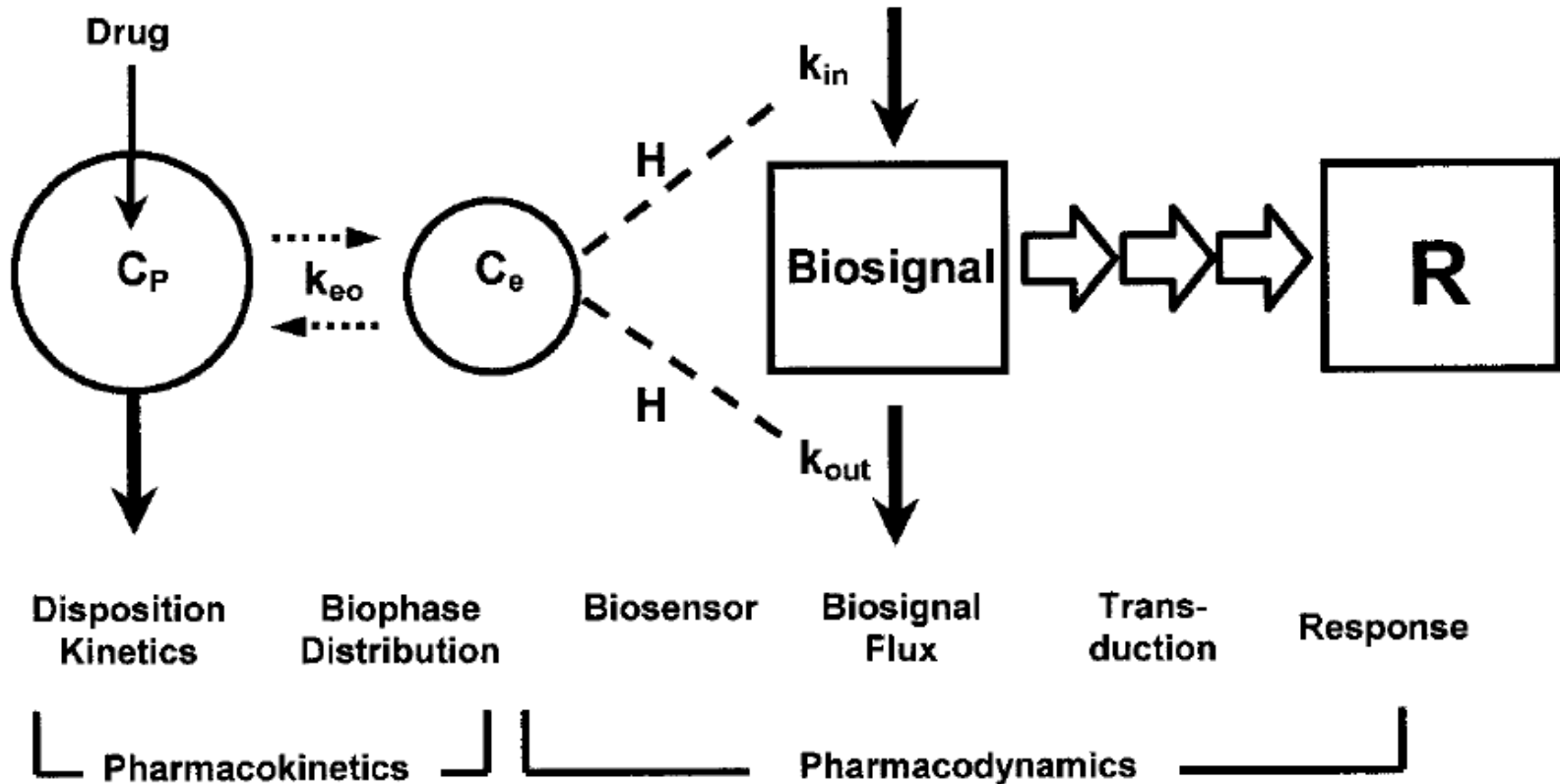
Quatre types de récepteurs

1. Récepteurs membranaires couplés à des canaux ioniques
2. Récepteurs membranaires couplés à la protéine G :  $\alpha$ ,  $\beta$ , 5HT, ...
3. Récepteurs membranaires couplés à des enzymes ou des transporteurs : insuline, inhibiteurs d'angiogenèse, ....
4. Récepteurs cytosoliques ou nucléaires : stéroïdes, hormones thyroïdiennes, fibrates, rétinoïdes, inhibiteurs de calcineurine, ...

La transduction peut être lente, surtout pour 3 et 4.

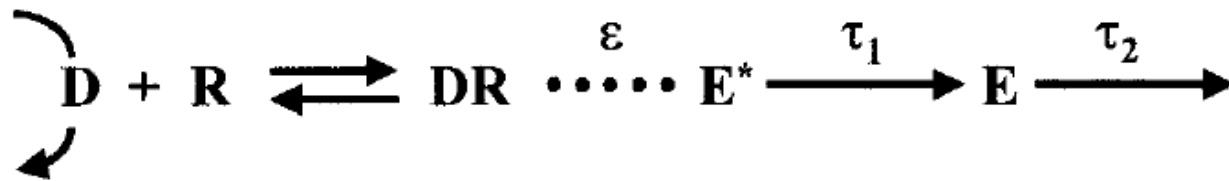
# Modèles de transduction lente

## Place de la transduction



# Modèles de transduction lente

## Délai de transduction



D, drug; R, receptor; DR, drug-receptor complex;

$\varepsilon$ , intrinsic efficacy of drug; E\*, biologic effector signal;

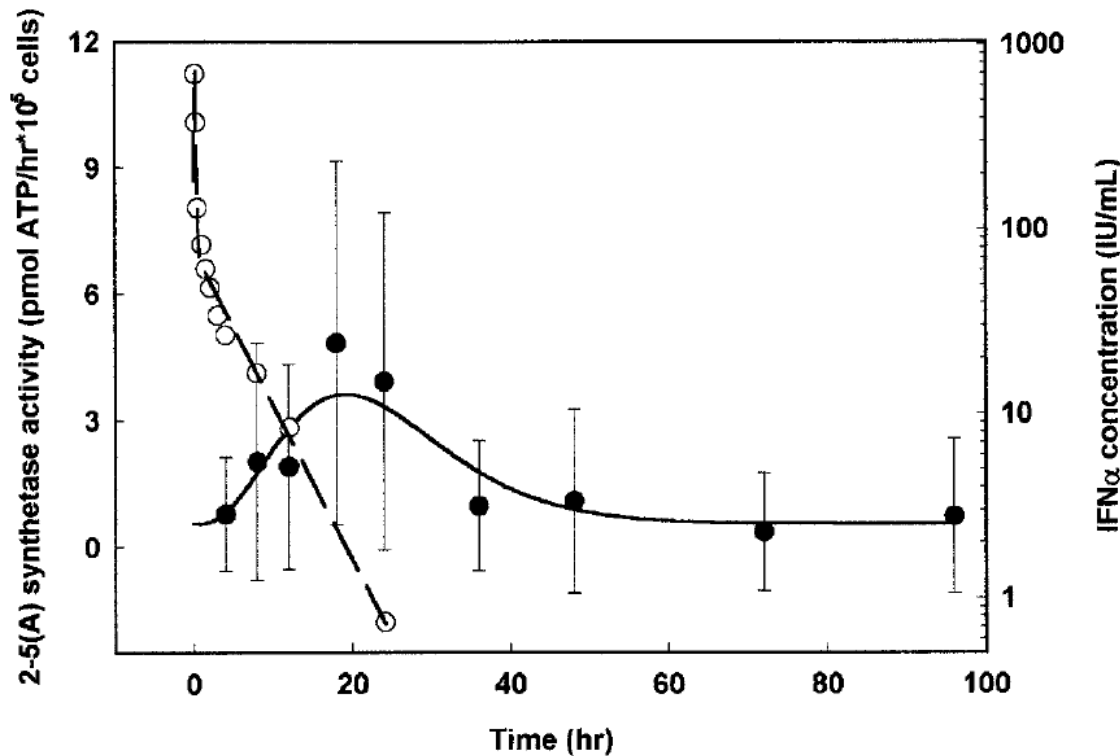
$\tau$ , transit time; E, effect.

$\tau_1$  et  $\tau_2$  caractérisent le délai moyen d'apparition de disparition de E

Pour simplifier les calculs, on les suppose égaux

# Exemple de transduction lente

Effet de l'interféron  $\alpha_3$  sur l'activité de l'adénylate synthétase



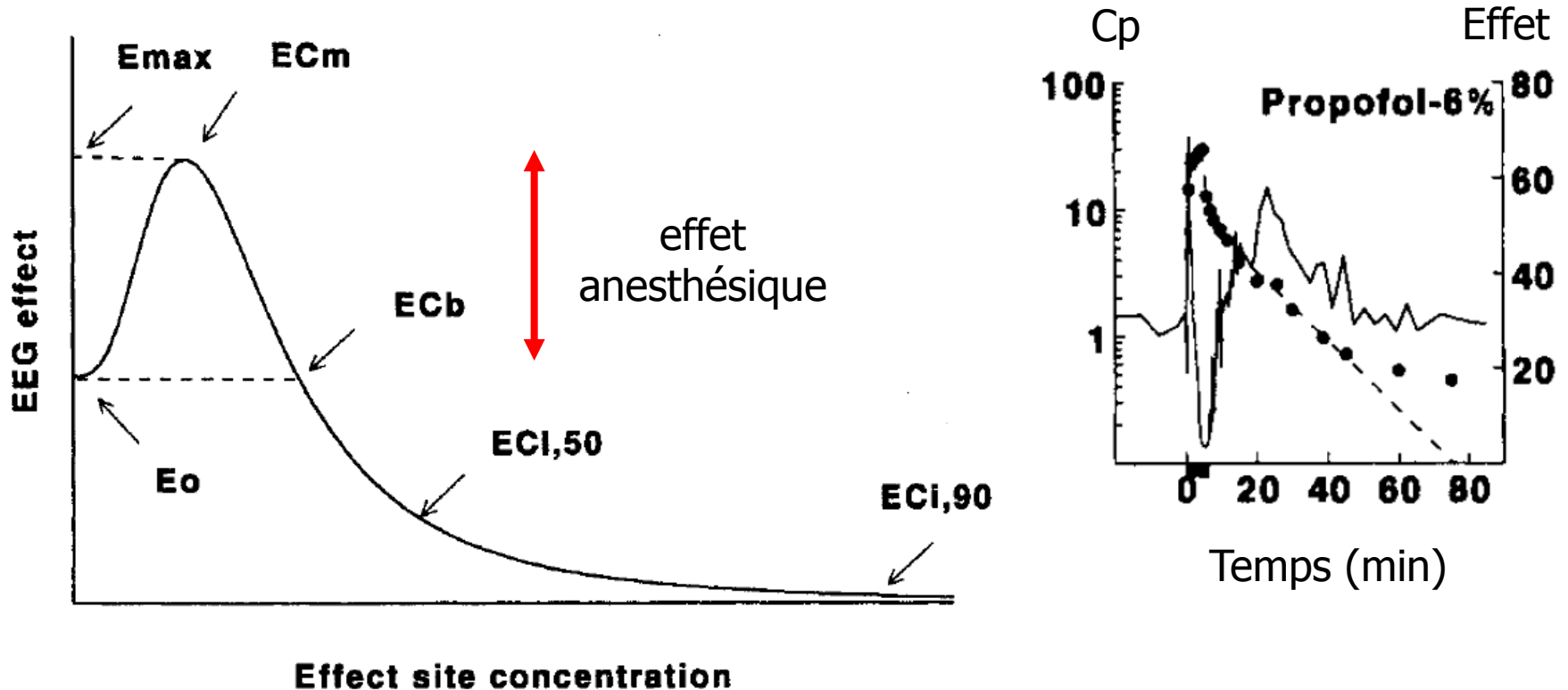
Emax, 6.92    EC50, 9.38 U/mL  
Transit time ( $\tau$ ), 5.06 hours  
Baseline response (E0), 0.55

La transduction peut introduire un délai de plusieurs heures



# Remarque sur la transduction

Effet biphasique du propofol sur la fréquence de l'EEG



L'effet est inversé à forte concentration  
La transduction n'est pas toujours linéaire

# Approches mécanistiques

## Néphrotoxicité de l'amikacine

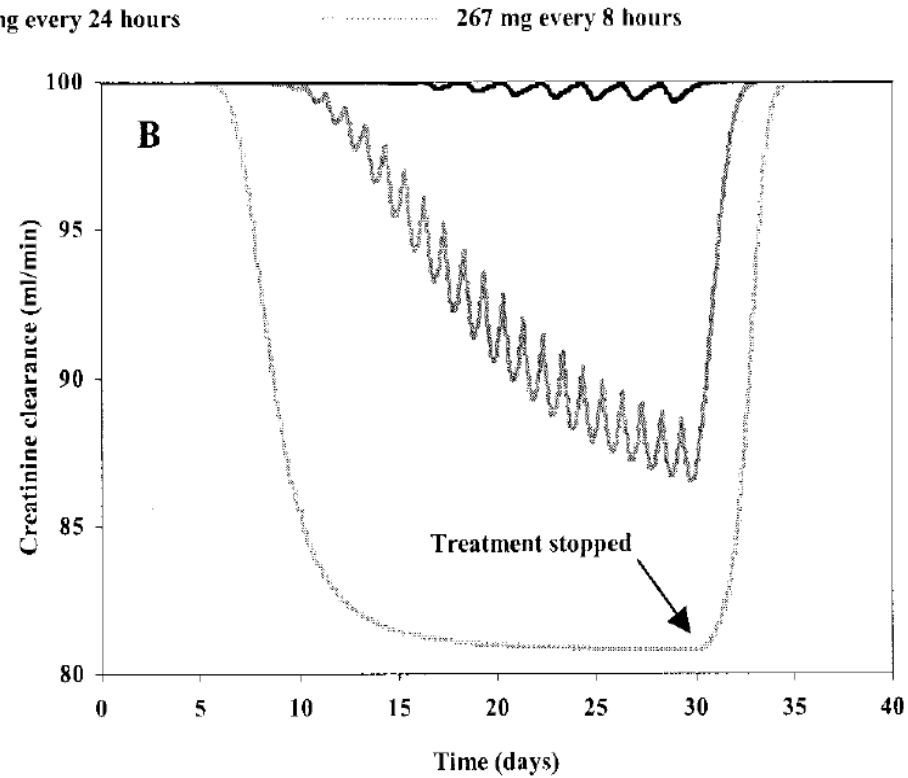
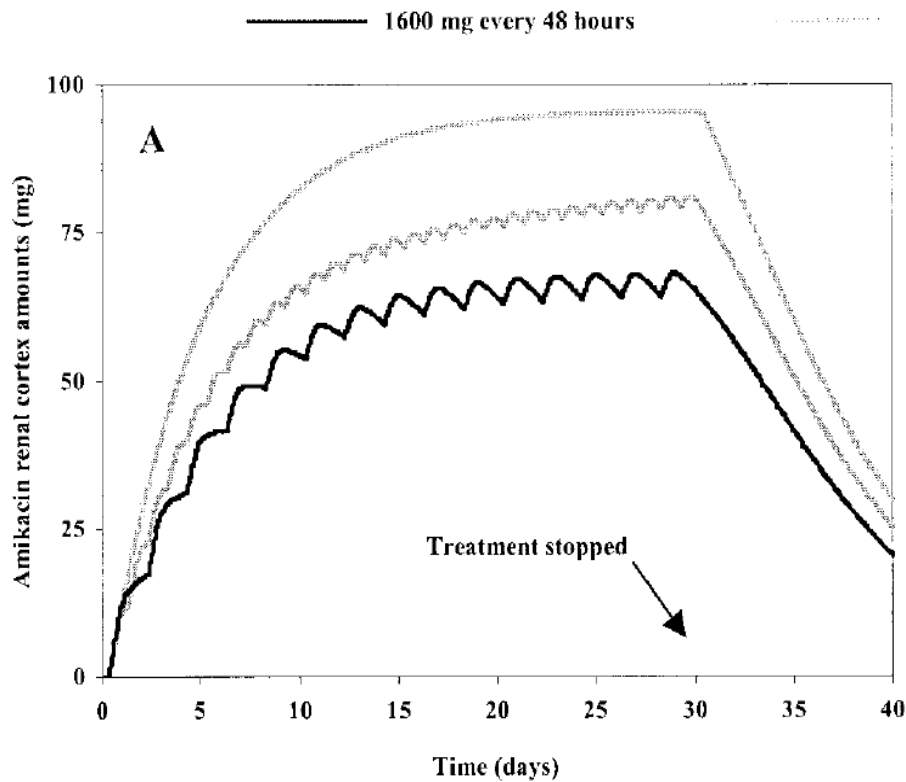
Composants du modèle:

- modèle de la cinétique des concentrations plasmatiques d'amikacine, où la clairance dépend de la créatininémie
- modèle de la cinétique d'accumulation dans le cortex rénal, par un transport saturable
- modèle d'effet néphrotoxique en fonction de la quantité d'amikacine dans le cortex
- modèle de régénération des cellules tubulaires
- prise en compte de la variation circadienne de la fonction rénale
- modèle cinétique de la créatininémie

Au total : modèle d'évolution de la créatininémie  
en fonction des doses d'amikacine

# Approches mécanistiques

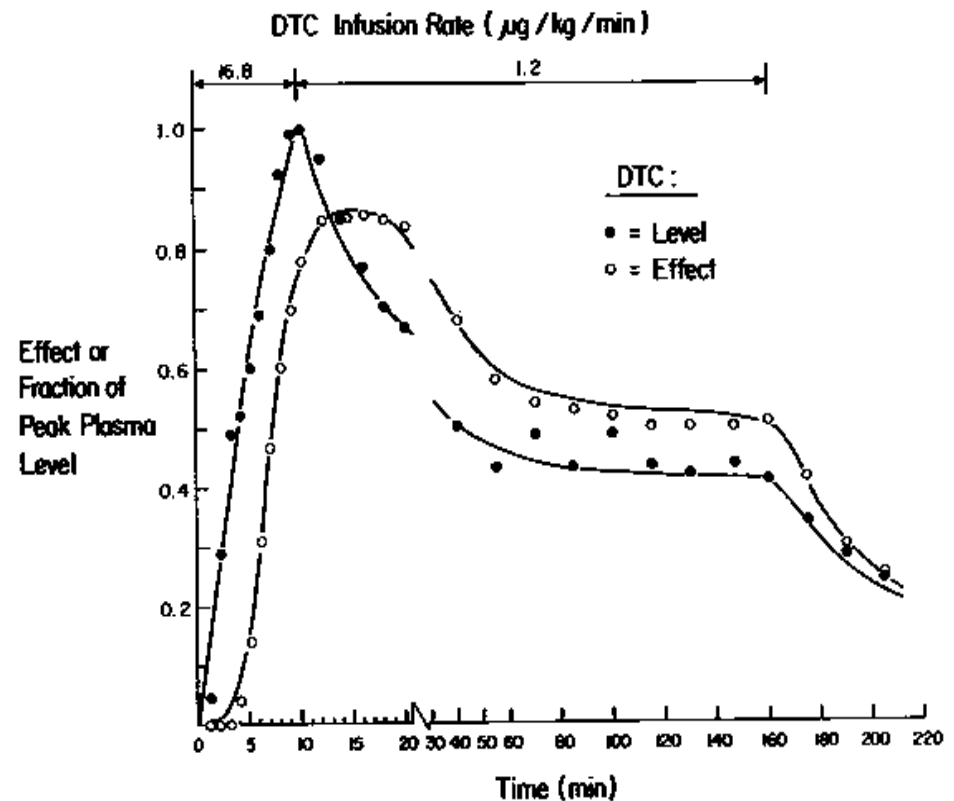
## Néphrotoxicité de l'amikacine



Exploration de la néphrotoxicité en fonction de la posologie d'amikacine

# Inconvénients du modèle PKPD

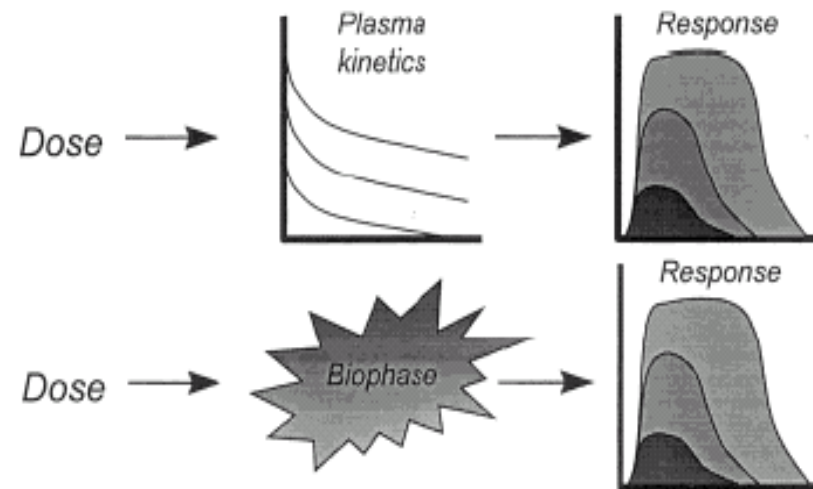
- Invasivité: nécessité de prélever pour mesurer la PK.
- Logistique et coût associés aux prélèvements et aux dosages.
- Complexité des modèles : grand nombre de paramètres, d'où incertitude dans les simulations



# UN RECOURS: LE MODELE K-PD

Une forme d'approche simplifiée  
de la cinétique de l'effet

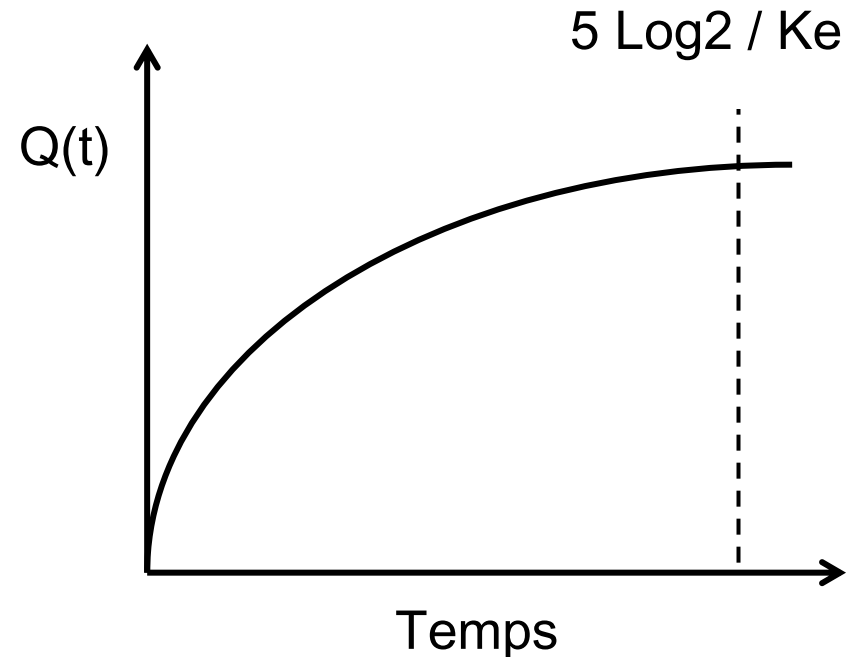
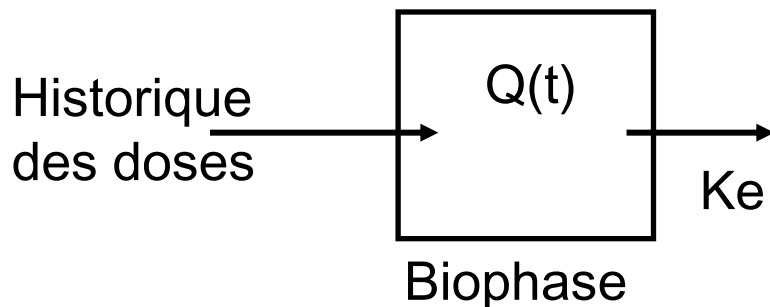
- Kinetic – Pharmacodynamic model
- La cinétique des concentrations n'est pas mesurée.
- Seule la cinétique de la réponse thérapeutique est mesurée.
- La cinétique des concentrations est modélisée de manière simplifiée.



# Composition d'un modèle KPD (1)

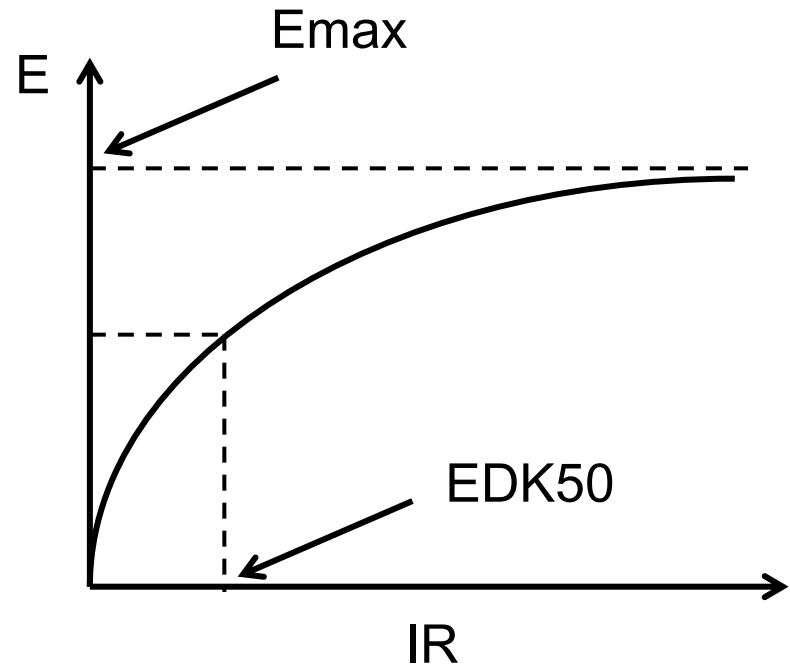
- (1) Modèle PK simplifié
- variable d'intérêt:  $IR(t)$  en mg/h

$$IR(t) = Ke \cdot Q(t)$$



## Composition d'un modèle KPD (2)

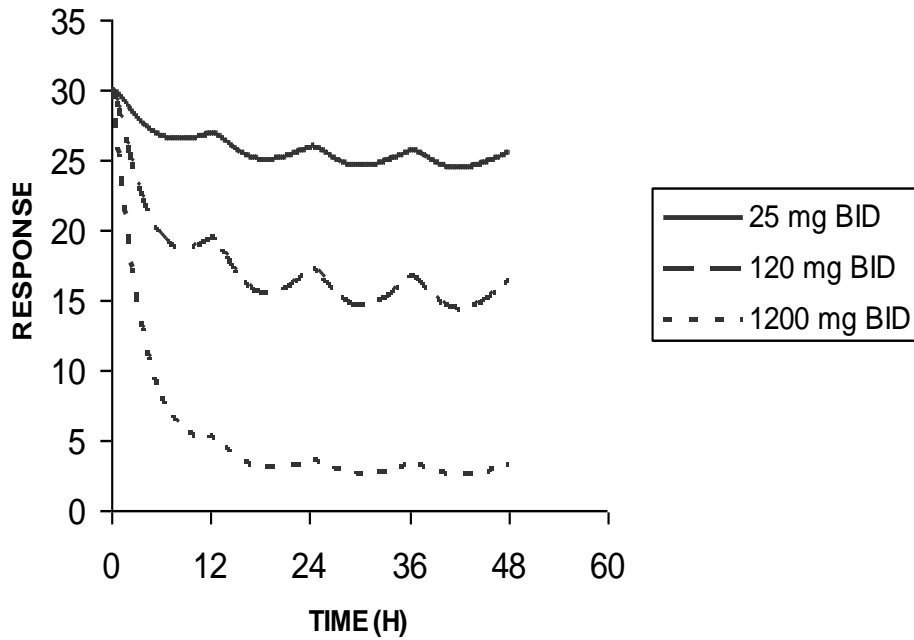
- (2) Modèle d'effet: relie  $IR(t)$  à  $E(t)$
- $EDK50 = CL.CE50$  en mg/h



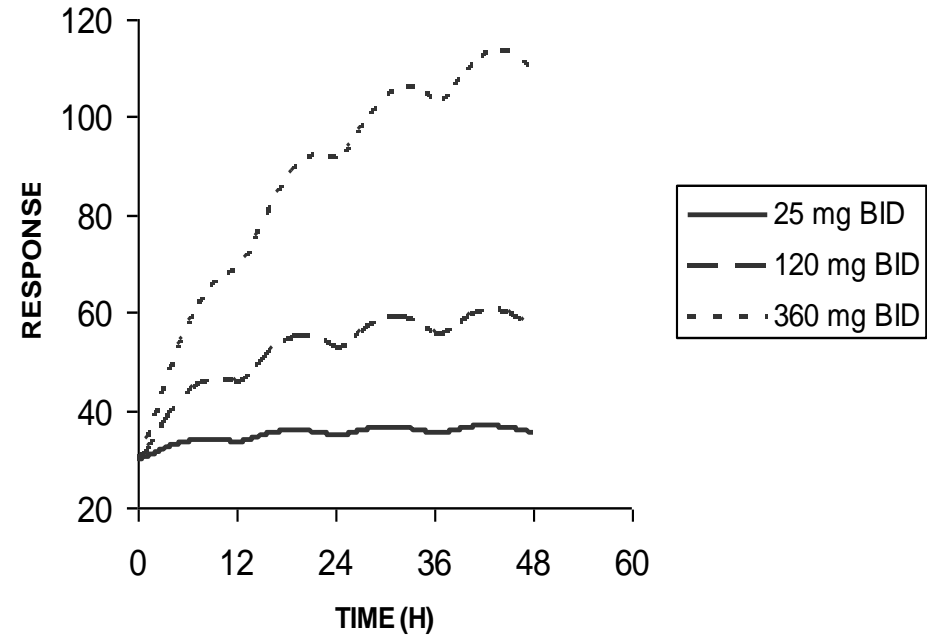
- (3) Modèle de réponse continue: relie  $E(t)$  à  $R(t)$
- ou Modèle de réponse catégorielle:  
relie  $E(t)$  à la probabilité d'observer le score  $k$  de la réponse  $R(t)$

# Représentation de 2 modèles K-PD

K-PD MODEL (INHIBITION OF PRODUCTION)



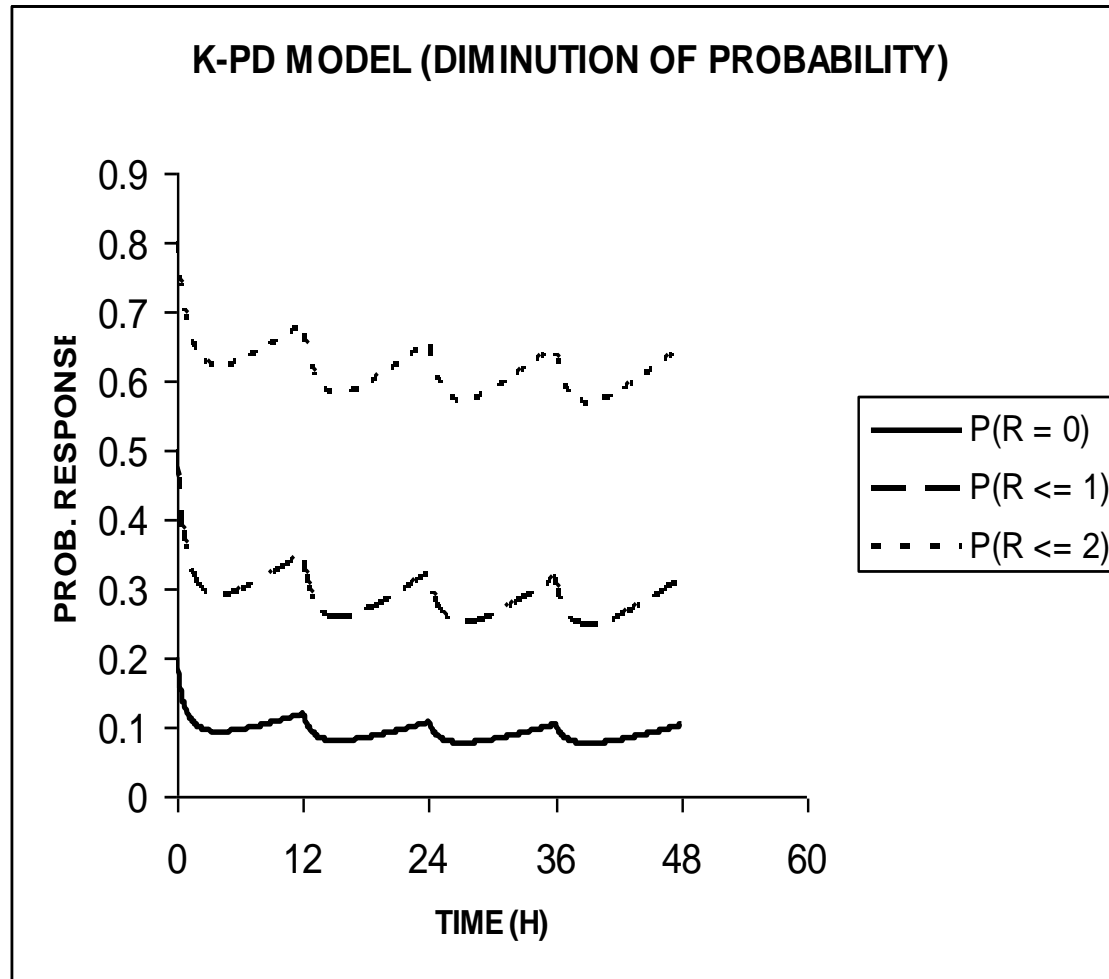
K-PD MODEL (INHIBITION OF LOSS)





# Représentation d'un modèle K-PD à réponse catégorielle

Score  
de 0 à 3



# Modèle K-PD de réponse continue

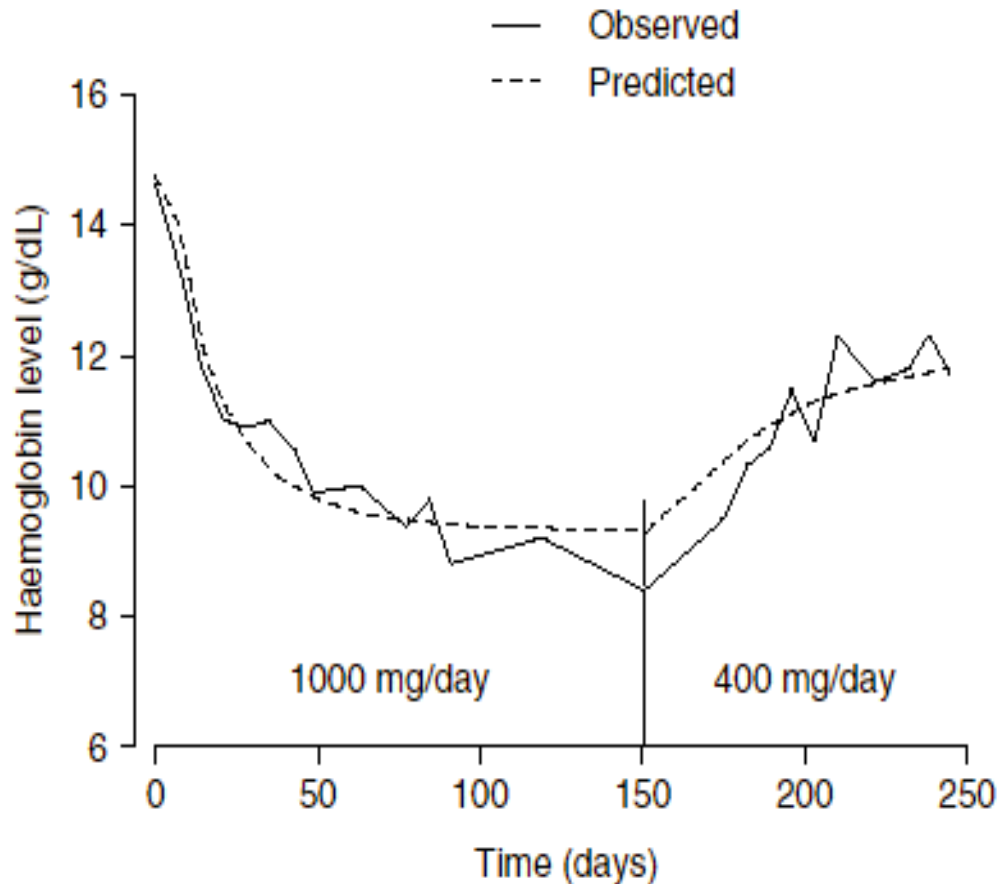
## Anémie sous ribavirine

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic  
and Time-to-Event Models of  
Ribavirin-Induced Anaemia in  
Chronic Hepatitis C

*M. Tod et al.*

Clin. Pharmacokinet. 2005

Prediction of the K-PD model  
for a typical patient.



L'anémie se développe sur 3 mois. Il est inutile de prendre en compte le profil de concentration de la ribavirine sur 24 h.



# Autre forme d'approche simplifiée

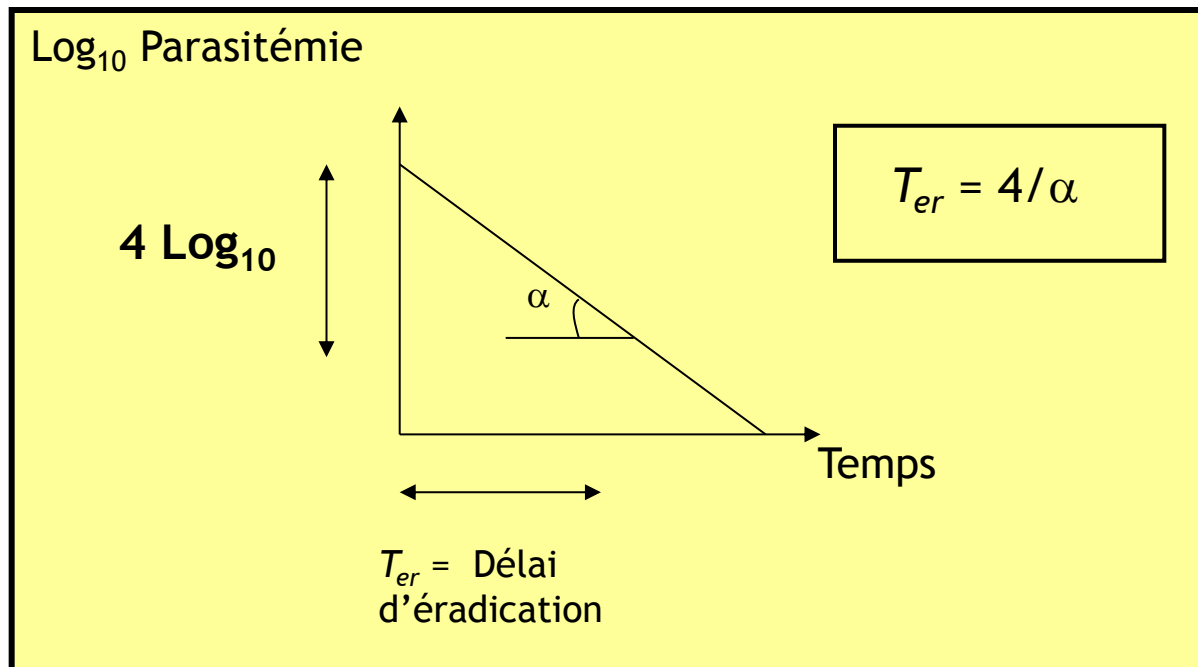
## Description d'un effet « intégré »

- L'effet du médicament peut se résumer
  - au temps nécessaire pour atteindre un endpoint
  - à la valeur d'un critère de réponse à la fin d'un traitement d'une durée déterminée

# Modèles d'effet intégré

## Effet antipaludéen de la quinine (1)

- L'effet de la quinine sur la décroissance de la parasitémie est décrite par un paramètre intégré : le délai d'éradication  $T_{er}$
- $T_{er}$  est le temps nécessaire pour réduire la parasitémie d'un facteur 10 000



# Modèles d'effet intégré

## Effet antipaludéen de la quinine (2)

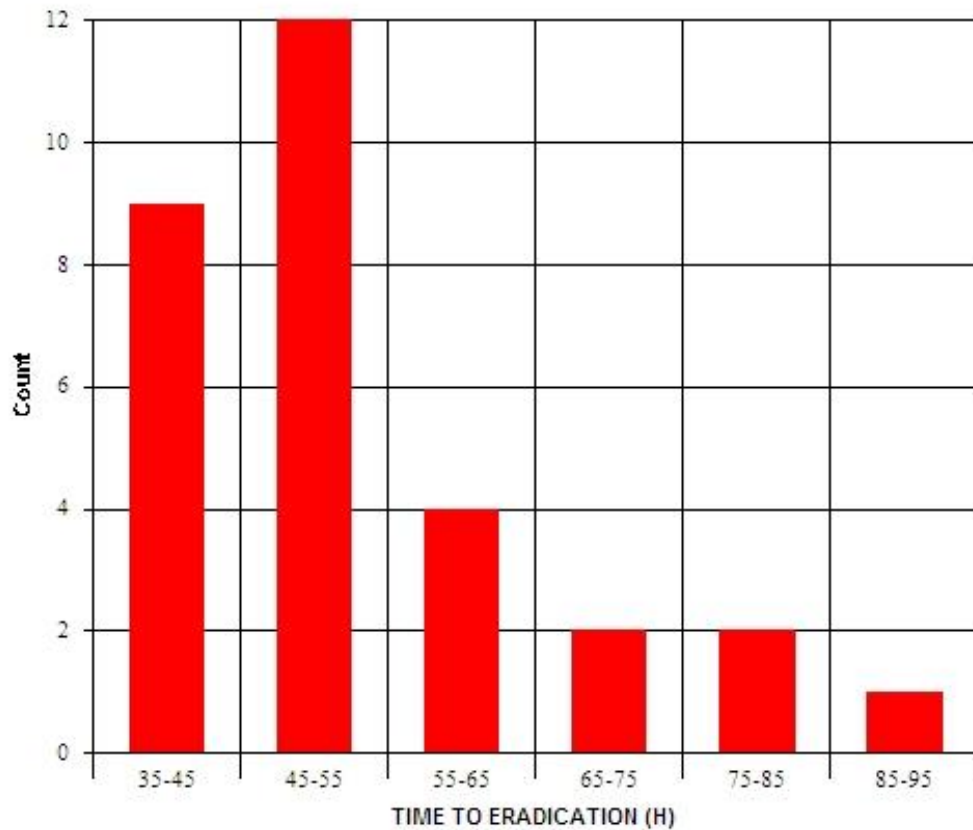
- La vitesse de bactéricidie est proportionnelle à l'AUC :

$$Ter = Tmin \cdot [1 + (C50 / Cav)^s]$$

- $Ter$  = délai d'éradication
- $Tmin$  = délai minimal d'éradication
- $C50$  = valeur de  $Cav$  pour laquelle  $Ter = 2 \times Tmin$
- $Cav$  = concentration moyenne sur les 72 premières heures
- $s$  = coefficient de sigmoïdité

# Modèles d'effet intégré

## Effet antipaludéen de la quinine (3)



- *Ter* : médiane de 47 h
- Un traitement de 5 j (120 h) permettrait d'éradiquer les parasites chez 90% des enfants.

# Conclusions et remarques finales (1)

1. Le lien entre la cinétique des concentrations plasmatiques et la cinétique des effets est très variable. Il est fonction :

- de la localisation des récepteurs,
- de leur nature,
- du processus de transduction

2. Le décalage entre concentration et effet peut aller de quelques secondes à quelques semaines.

3. Dans tous les cas, la relation concentration-effet ou dose-effet est par nature non-linéaire (non-proportionnelle) et atteint une valeur maximale à forte dose.



## Conclusions et remarques finales (2)

4. La relation concentration-effet in vivo peut être différente de la relation observée in vitro :
  - liaison aux protéines
  - existence de métabolites actifs
  - intervention de mécanismes physiologiques régulateurs
5. En conséquence la caractérisation in vivo est indispensable et doit être appréhendée par des modèles mathématiques.
6. Ces modèles donnent une information assez exhaustive au travers d'un petit nombre de paramètres spécifiques.
7. L'usage principal des modèles est en phase II du développement.
8. Ces modèles ne permettent pas de prédire la variabilité de l'effet dans une population de patient